

Aus dem Anatomischen Institut der Universität Basel
Vorsteher: Prof. Dr. med. et phil. G. Wolf-Heidegger
Arbeit unter Leitung von PD Dr. K.S. Ludwig

**Beobachtungen
über die Reifung der Chorionzotten
in der menschlichen Placenta
mit besonderer Berücksichtigung
der Epithelplatten**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

Ewald Amstutz

von Sigriswil BE

1959



19

60

BASEL (Schweiz)

S. KARGER

NEW YORK

Von der Medizinischen Fakultät Basel
genehmigt auf Antrag von
Prof. Dr. G. WOLF-HEIDEGGER,

Tag der Promotion: 4. November 1959



Aus dem Anatomischen Institut der Universität Basel
Vorsteher: Prof. Dr. med. et phil. G. Wolf-Heidegger

**BEOBACHTUNGEN ÜBER DIE REIFUNG
DER CHORIONZOTTEN IN DER MENSCHLICHEN
PLACENTA MIT BESONDERER
BERÜCKSICHTIGUNG DER EPITHELPLATTEN¹**

Von EWALD AMSTUTZ

¹ Die Arbeit wurde auf Anregung und unter Leitung von PD Dr. K.S. Ludwig ausgeführt.

Einleitung

An Kurspräparaten von zwei verschieden alten Schweineplacenten konnte *Töndury* [1943] folgende Stellen unterscheiden, denen er eine bestimmte Funktion im Stoffwechsel zuschrieb:

1. Die Areolae, einzige Stellen wo Ausmündungen der Uterindrüsen und Eintauchen der Chorionzotten in Uterinmilch beobachtet werden können. Es sind Stellen für die Stoffaufnahme.

2. Die Zottenbasen, mit hochdifferenzierten Trophoblastzellen, dienen ebenfalls der Stoffresorption, eventuell auch der Stoffausscheidung.

3. Die übrigen Anteile der Zotten, die durch den Reichtum an intraepithelialen Kapillaren gekennzeichnet sind, stellen Orte des Gasaustausches dar.

Diese Beobachtungen wurden von *Hützig* [1949], einem Schüler *Töndurys*, an einem größeren Material weiter geprüft und ergänzt. Man kann sich fragen, ob es nicht auch in der menschlichen Placenta Stellen gibt, an die eine bestimmte Funktion im Stoffaustausch zwischen Mutter und Kind gebunden ist.

So berichtet *Bremer* [1916] über Stellen in den Chorionzotten der menschlichen Placenta, die durch ein ganz dünnes Syncytium, das unmittelbar über den Kapillaren liegt, gekennzeichnet sind. Er nennt diese Stellen, bei denen das Gewebe zwischen mütterlichem und kindlichem Blute auf ein Minimum reduziert ist, «membranous plates» (S. 199) oder «thin plates of epithelium» (S. 203) und schreibt ihnen eine besondere Beziehung zur Exkretion zu.

Grosser [1929] bestätigt das Vorkommen dieser Epithelplatten, nimmt aber zu ihrer Bedeutung nicht Stellung.

Getzowa und Sadowsky [1950], sowie Hörmann [1953/54] betrachten heute die Epithelplatten für die entscheidenden Träger des maternofetalen Stoffwechsels und nehmen an, daß damit die «übrigen Syncytiumanteile zugleich funktionell inaktiv werden».

Bennett und Wislocki [1943], konnten aber in diesem Syncytium eindeutig alkalische Phosphatase nachweisen, ein Enzym, das in besonders großen Mengen in den Zellen vorkommt, die eine große Stoffwechselaktivität aufweisen, wie im Darmepithel und in den Nierentubuli.

Wir stellen uns daher die Aufgabe, diese sich widersprechenden Angaben zu überprüfen. In der vorliegenden Arbeit werden unsere Beobachtungen am Trophoblasten und im Stroma der Chorionzotte im Verlaufe der Schwangerschaft kurz geschildert. Auf die Beziehung der Zottengefäße zum Trophoblasten, die Entstehung der Epithelplatten und das Verhalten der alkalischen Phosphatase in den letztgenannten Stellen wurde besonders geachtet, um die Frage zu beantworten, ob eine spezielle Funktion an diese Epithelplatten gebunden sein könnte.

II. Material und Technik

Für unsere Untersuchungen standen uns im ganzen 22 Placenten von verschiedenem Alter zur Verfügung.

Die jüngste davon hat ein Alter von 21 Tagen und gehört dem von E. Ludwig [1929] beschriebenen Embryo Da 1 mit einem Ursegment an. Das Menstruationsalter der anderen Placenten, mit dem die jeweilige Länge des zugehörigen Embryos übereinstimmt, beträgt: 54, 58, 61, 65, 73, 76, 78, 85, 90, 92, 97, 99, 102, 108, 119, 121, 144 und 160 Tage; dazu kommen noch 3 Geburtsplacenten¹.

Aus jeder Placenta wurden sofort nach der Operation, respektive der Geburt, lebensfrisch einige Stückchen fixiert und in Paraffin eingebettet. Von den einzelnen Blöcken wurden kleine Serien von 18 bis 20 aufeinander folgenden Schnitten von je 8 μ Dicke hergestellt. Als Fixationsmittel verwendeten wir Bouin, Carnoy, eine modifizierte Davidsonsche Lösung (Klinger und Ludwig [1957]) und für die Präparate zum Nachweis der alkalischen Phosphatase ausschließlich eisgekühltes Aceton. Schnitte aus 21 Placenten wurden mit Hämalaun-Benzopurpurin und Azan gefärbt. Die 21tägige Placenta war mit Cochenille-Alaun gefärbt worden.

Aus 7 Placenten von 58, 61, 99, 108 und 144 Tagen Menstruationsalter sowie von 2 Geburtsplacenten wurden Schnitte auf ihren Gehalt an alkalischer Phosphatase mit einer etwas modifizierten Methode nach Gomori (Meier [1950/51]) geprüft. Die Inkubationszeit war verschieden, je nachdem es sich um jüngere oder Geburtsplacenten handelte. Bei den jüngeren Stadien wurde während 1 ½ bis 2 Stunden inkubiert. Bei den Geburtsplacenten, die außerordentlich reich an alkalischer Phosphatase sind, mußten wir die Inkubationszeit auf 30 Minuten beschränken, damit die Reaktion nicht so intensiv ausfiel, daß man keine Einzelheiten mehr feststellen konnte. Als Kernfärbung verwendeten wir Kernechtrot. Einige Präpa-

¹ Herrn Prof. Dr. med. Th. Koller (Direktor des Frauenspitals, Basel) möchten wir für die Überlassung des Materials unseren besten Dank aussprechen.

rate wurden noch mit Lichtgrün nachgefärbt, damit die Kapillaren etwas besser zur Darstellung kamen.

Bei den Blindversuchen, die bei der alkalischen Phosphatase-Reaktion immer durchgeführt wurden, trat trotz Weglassen des Glycerophosphates in der Inkubationslösung eine positive Reaktion an der Grenze zwischen Stroma und Cytotrophoblast auf. An weiteren Schnitten dieser Blöcke wurde zur Abklärung dieser falschen Phosphatase-Reaktion eine Eisenreaktion (Turnbullblaumethode; vgl. Romeis [1948] § 1204) durchgeführt.

III. Eigene Befunde

A. Der Syncytiotrophoblast

Der Syncytiotrophoblast ist im großen und ganzen von der Implantation an bis zum Ende der Gravidität vorhanden. Er zeigt aber im Verlauf der Schwangerschaft eine deutliche Dickenabnahme. Unsere Dickenmessungen am Syncytium ergaben folgende Durchschnittswerte, die auch durch direkte Messungen aus den Abb. 1 und 2 zu entnehmen sind: bei der Placenta des Embryo mit einem Ursegment (Da 1) eine Durchschnittsdicke von 12μ ; bei der Geburtsplacenta dagegen nur noch eine Dicke von 7μ mit Ausnahme derjenigen Stellen, bei denen sich eine Kapillare in das Syncytium vorwölbt und dieses noch weiter verdünnt. An diesen Stellen bildet das Syncytium nur noch eine Lamelle von 2μ Dicke. Diese dünne Syncytiumpulverlamelle bezeichnen wir nach Bremer [1916] als Epithelplatte. Im Bereich dieser Epithelplatten fehlen die Zellkerne (Abb. 2, 3; vgl. auch Abb. 20); anschließend an die Epithelplatte findet sich jedoch ein Syncytiumbezirk, der durch eine massive Ansammlung von Zellkernen gekennzeichnet ist (Abb. 2, 3; vgl. auch Abb. 20).

Das Syncytium verschwindet an einigen Stellen der freien Zotten, und es lagern sich statt dessen Fibrinmassen ab. Dies ist besonders in den größeren Zottenstämmen in den letzten Monaten der Schwangerschaft der Fall (Abb. 4). Der Verlust des Syncytiumpulver, welches durch Fibrin ersetzt wird, erfolgt vor allem dort, wo die starke Zunahme von straffem Bindegewebe in den Zottenstämmen das zarte subepitheliale Bindegewebe mit den darin enthaltenen Kapillaren verdrängt hat (Abb. 4).

Die gegen den intervillösen Raum gerichtete Oberfläche des Syncytiumpulver trägt sehr oft einen Bürstensaum. Dieser ist am deutlichsten bei den jüngsten von uns untersuchten Chorionzotten ausgebildet (Abb. 1). Hier tritt er sozusagen lückenlos an jeder Zotte

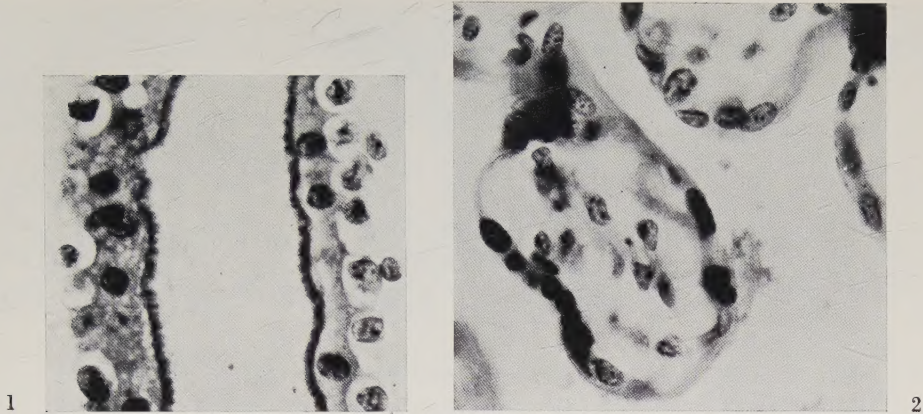


Abb. 1. Chorion frondosum eines Embryo mit 1 Ursegment (Da 1). Chochenille-Alaun. Vergr. 585 $\times$. Ausschnitt aus 2 Chorionzotten. Die Langhanssche Zellschicht hebt sich deutlich vom Syncytium ab. Dieses ist sehr dick und besitzt an seiner Oberfläche einen kontinuierlichen Bürstensaum.

Abb. 2. Chorionzotten einer Geburtsplacenta. Hämalaun-Benzopurpurin. Vergr. 585 $\times$. Das kernhaltige Syncytium ist relativ dünn und besitzt einen deutlichen, aber schmalen Bürstensaum. Links im Bild eine Epithelplatte, in deren Bereich der Bürstensaum und Kerne fehlen.

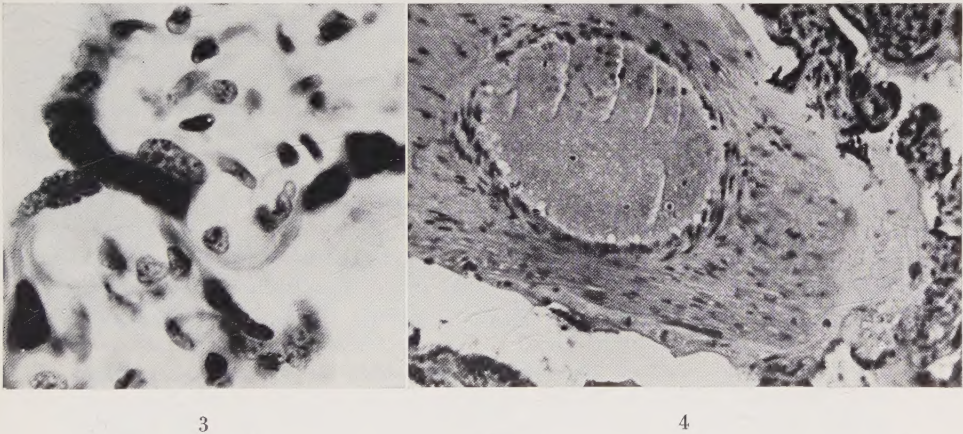


Abb. 3. Geburtsplacenta. Hämalaun-Benzopurpurin. Vergr. 585 $\times$. Eine Epithelplatte, die durch die anliegende Kapillare in den intervillösen Raum vorgebuchtet wird. Auf jeder Seite der Epithelplatte findet sich im Syncytium eine Anhäufung von Zellkernen.

Abb. 4. Geburtsplacenta. Hämalaun-Benzopurpurin. Vergr. 135 $\times$. Der große Zottenstamm ist an Stelle des Syncytium mit Fibrin überzogen, an dem sich einige kleine Zottenäste sekundär angeheftet haben.

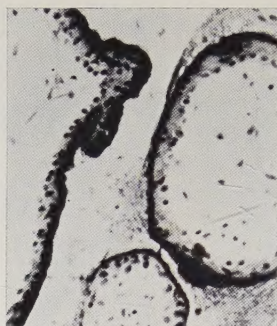
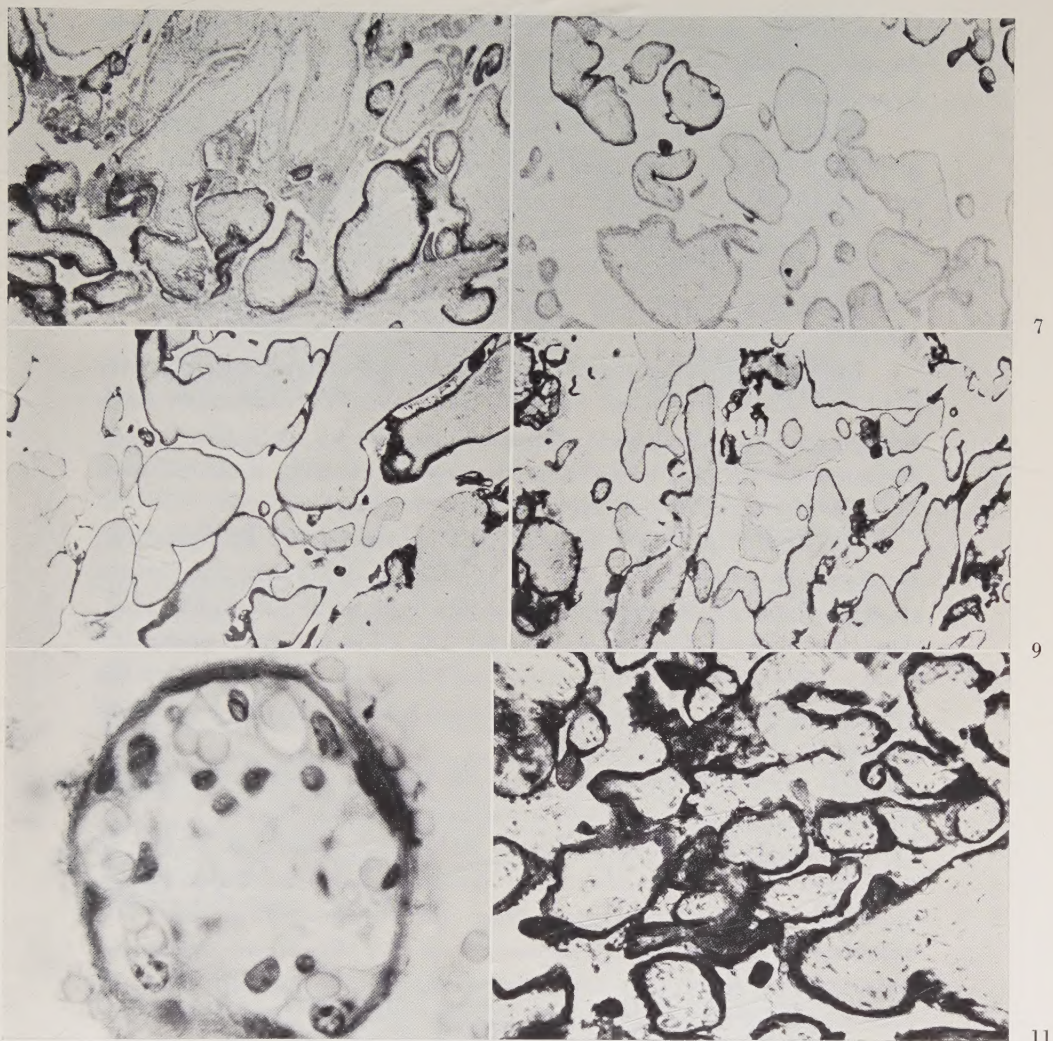


Abb. 5. Placenta von 58 Tagen Menstruationsalter. Alk. Phosphatase. Vergr. 135 $\times$. Inkubationszeit von 1 $\frac{1}{2}$ Std. Der Bürstensaum des Syncytium hat am stärksten positiv reagiert, das übrige Protoplasma des Syncytium dagegen nur schwach. Der Cytotrophoblast zeigt eine negative Reaktion.

auf. Der Bürstensaum nimmt dann mit dem Älterwerden der Placenta fetalis an Dicke und an Regelmäßigkeit etwas ab (vgl. Abb. 1, 5, 2 und 3). Im Schnittbild kann man feststellen, daß der Bürstensaum bei einigen Zotten vollständig fehlen kann, bei anderen nur an einem Teil der Syncytiumoberfläche nachweisbar ist. Am schönsten ist er immer an den gut erhaltenen Syncytiumabschnitten ausgebildet. Im Bereich der Epithelplatten konnten wir ihn nie nachweisen (Abb. 2, 3; vgl. auch Abb. 20).

Der Bürstensaum weist immer große Mengen an alkalischer

Abb. 6 bis 11. Die Intensität der Reaktion auf alkalische Phosphatase während der Gravidität in den Chorionzotten. Die Inkubationszeit betrug bei all diesen Präparaten 1 $\frac{1}{2}$ Std. – *Abb. 6.* Placenta von 8 Wochen Menstruationsalter. Vergr. 40 $\times$. Die Reaktion ist nur etwa in der Hälfte der Zotten positiv. Besonders reich an alkalischer Phosphatase ist jeweils der Bürstensaum. – *Abb. 7.* Placenta von 10 Wochen Menstruationsalter. Vergr. 40 $\times$. Nur sehr wenige Zotten weisen eine positive Reaktion auf. – *Abb. 8.* Placenta von 14 Wochen Menstruationsalter. Vergr. 40 $\times$. Etwa zwei Drittel der Zotten zeigen eine positive Reaktion. Die Zottenspitzen sind relativ arm an alkalischer Phosphatase, was durch ihre schwache Reaktion zum Ausdruck kommt. – *Abb. 9.* Placenta von 21 Wochen Menstruationsalter. Vergr. 40 $\times$. Etwa vier Fünftel der Zotten reagieren positiv. Zahlreiche Zottenspitzen sind noch frei von alkalischer Phosphatase. – *Abb. 10.* Zottenspitze aus der Mitte der Abb. 9. Vergr. 720 $\times$. Wegen der stärkeren Vergrößerung ist die Reaktion dieser Zottenspitze scheinbar positiv, in Wirklichkeit hat das Syncytium nur sehr schwach reagiert. Auffallend sind die zahlreichen subepithelialen Kapillaren in diesem Zottenabschnitt. – *Abb. 11.* Geburtsplacenta. Vergr. 40 $\times$. Das ganze Syncytium mit Ausnahme der Epithelplatten reagiert sehr stark positiv.



7

9

11

Phosphatase auf. Diese Eigenschaft kann direkt zu seiner Darstellung dienen, besonders in den jüngeren Placenten, in denen das übrige Protoplasma des Syncytium arm an diesem Enzym ist (Abb. 5, 6, 15).

Die alkalische Phosphatase selbst variiert in ihrer Verteilung und in ihrem Gehalt während der Schwangerschaft. In der 8. Woche weisen etwa die Hälfte der Zotten alkalische Phosphatase auf, wobei nur der Bürstensaum bei der von uns verwendeten Inkuba-

tionszeit eine positive Reaktion zeigt (Abb. 6). In der 10. Woche dagegen reagiert nur ein ganz geringer Teil der Zotten positiv; die Syncytiumsprossen sind besonders enzymreich (Abb. 7).

Bei der 14wöchigen Placenta geben etwa $\frac{2}{3}$ der Zotten eine positive Reaktion (Abb. 8). Der Bürstensaum reagiert immer noch am stärksten positiv, aber auch das Protoplasma des Syncytium weist jetzt kleine Mengen dieses Enzyms auf. Die Zottenspitzen sind arm an alkalischer Phosphatase; die Zottenstämme und Zottenäste dagegen enthalten in ihrem Bürstensaum beträchtliche Mengen.

In der 21. Woche reagiert das ganze Syncytium stark positiv (Abb. 9). Auch in diesem Stadium sind viele Zottenspitzen noch relativ arm an alkalischer Phosphatase. Wenn man eine solche Zottenspitze bei stärkerer Vergrößerung untersucht, so findet man in ihr zahlreiche subepitheliale Kapillaren (Abb. 10).

Die Geburtsplacenta ist sehr reich an alkalischer Phosphatase. Bei einer Inkubationszeit von 3 Stunden ist das ganze Syncytium so stark geschwärzt, daß keine Einzelheiten mehr erkennbar sind. Auch bei einer Inkubationszeit von $1\frac{1}{2}$ Stunden tritt noch eine starke Schwärzung des Syncytium auf (Abb. 11). Dies gilt auch für die Zottenspitzen, die im Gegensatz zu früheren Stadien reichlich alkalische Phosphatase enthalten.

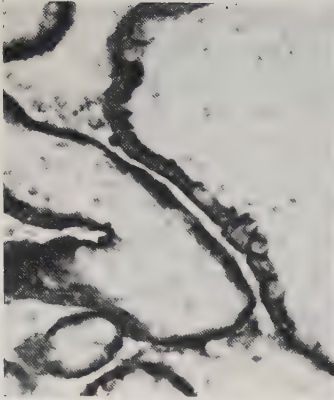
Bei einer Inkubationszeit von 30 Minuten lassen sich im Bereich des Syncytium folgende Einzelheiten beobachten:

1. Die alkalische Phosphatase ist im Syncytium besonders in zwei Schichten vorhanden: einer äußeren, die dem Bürstensaum entspricht, und einer inneren gegen die Basalmembran hin. Dazwischen liegt die Protoplasmazone, in der die Kerne enthalten sind und die kein, oder nur sehr wenig Enzym enthält (Abb. 11 und 12).

2. Der Gehalt an alkalischer Phosphatase ist in den dicken, kernhaltigen Abschnitten des Syncytium am höchsten. Diese Stellen sind in den Zottenästen häufiger als in den Zottenenden (Abb. 11).

3. In den Epithelplatten kann keine oder nur eine sehr schwache Reaktion beobachtet werden (Abb. 13).

Es sei hier noch kurz auf eine unspezifische Reaktion hingewiesen, die beim Nachweis der alkalischen Phosphatase nach der Gomori-Methode auftritt. Bei einer Placenta aus dem dritten Monat waren das Syncytium sowie sein Bürstensaum nach einer Inkubationszeit von 30 Minuten völlig negativ. Doch an der Grenze



12

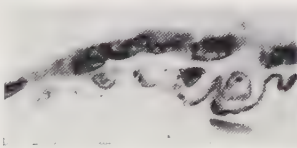


13

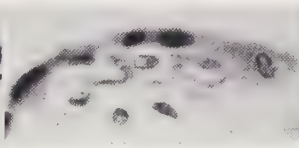
Abb. 12. Geburtsplacenta. Alkalische Phosphatase. Vergr. 270 $\times$. Inkubationszeit von 30 Minuten. Besonders intensiv reagieren der Bürstensaum und die basale Schicht des Syncytium, während der mittlere kernhaltige Bezirk eine etwas schwächere Reaktion zeigt. Die noch vorhandenen Cytotrophoblastzellen sind wegen der negativen Reaktion deutlich zu erkennen.

Abb. 13. Geburtsplacenta. Alkalische Phosphatase. Vergr. 720 $\times$. Inkubationszeit von 30 Minuten. Im Bereich der Epithelplatten fällt die Reaktion nur sehr schwach positiv aus im Gegensatz zu den benachbarten Gebieten des Syncytium.

zwischen Zottenstroma und Cytotrophoblast fand sich ein körniger Niederschlag (Abb. 14a). Dieser Niederschlag trat auch in den Kontrollpräparaten auf, bei denen das Glycerophosphat in der Inkubationslösung weggelassen worden war. Die Turnbullblau-Reaktion auf Eisen fiel an denselben Stellen in derselben granulären Weise positiv aus (Abb. 14b).

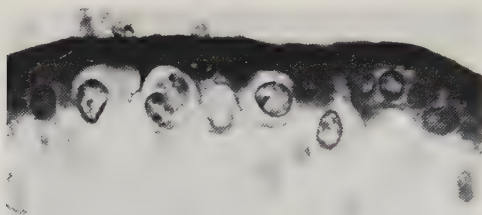


14a



14b

Abb. 14. Placenta von 61 Tagen Menstruationsalter. Vergr. 270 $\times$. *a*: Alkalische Phosphatase, Inkubationszeit von 30 Minuten. An der Grenze zwischen Cytotrophoblast und Stroma findet sich eine intensiv positive Reaktion, während das Syncytium bei dieser kurzen Inkubationszeit kaum positiv reagiert. – *b*: Turnbullblau-Reaktion. Diese auf Eisen spezifische Reaktion fällt an der Grenze zwischen Cytotrophoblast und Stroma ebenfalls positiv aus. Dies weist darauf hin, daß wir es bei *a* mit einer falschen Reaktion zu tun haben, die auf der Anwesenheit von Eisen beruht.



15

Abb. 15. Placenta von 99 Tagen Menstruationsalter. Alkalische Phosphatase. Vergr. 720 $\times$. Die Inkubationszeit beträgt 1 $\frac{1}{2}$ Std. Die völlig negativ reagierenden Cytotrophoblastzellen wölben sich tief in das stark positive Syncytium vor.

B Der Cytotrophoblast

In frühen Stadien bildet der Cytotrophoblast eine epithelartige kontinuierliche, unter dem Syncytium gelegene Zellschicht, in der sich relativ viele Mitosen finden (Abb. 1; vgl. auch Abb. 16). Im dritten und besonders im vierten Monat treten Lücken in der Zellschicht auf, so daß kein kontinuierlicher Verband mehr vorhanden ist (Abb. 5, 19). Die Zahl der Mitosen geht dabei zurück. Die Zellen selbst wölben sich tief in das Syncytium hinein vor (Abb. 15). Nach dem 4. Monat sind nur noch vereinzelte Cytotrophoblastzellen unter dem Syncytium vorhanden; einzelne lassen sich jedoch noch in jeder Geburtsplacenta nachweisen (Abb. 12). Dieselben sind bei jeder Übersichtsfärbung zu erkennen, treten aber besonders deutlich bei der alkalischen Phosphatase-Reaktion hervor, da sie im Gegensatz zum Syncytium negativ reagieren (Abb. 12, 15).

C. Fetale Gefäße und Zottenstroma

Beim 21tägigen Chorion weisen etwa die Hälfte der Zotten ein bis zwei Kapillaren mit einem Durchmesser von ca. 7 μ auf. Sie enthalten meistens keine Blutzellen und liegen vorwiegend axial in der Zotte, eingebettet in ein sehr lockeres embryonales Bindegewebe (Abb. 16). Im Stroma der Chorionplatte sind in diesem Stadium schon bluthaltige Kapillaren von 10–15 μ Durchmesser vorhanden.

Im Verlauf des 2. Monats steigt die Zahl der Kapillaren in den Chorionzotten an. Diese enthalten jetzt unreife Blutzellen und liegen näher zum Zottenepithel, ohne aber zunächst eine subepitheliale Lagerung anzunehmen (vgl. Abb. 17).

Im 3. Monat findet man direkt unter dem Cytotrophoblast gelegene Kapillaren (Abb. 17). Diese subepithelialen Kapillaren sind

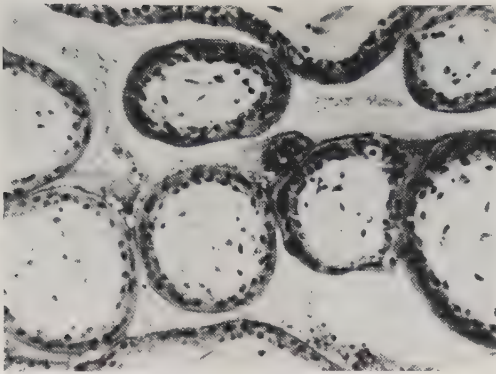


Abb. 16. Chorion frondosum eines Embryo mit 1 Ursegment (Da 1). Cochenille-Alaun. Vergr. 135 $\times$. Im Zottenstroma finden sich kleine axial oder paraxial gelegene Kapillaren.

in den Zottenendverzweigungen besonders zahlreich vorhanden, kommen aber auch in den Zottenstämmen und den Zottenästen in großer Zahl vor, wo sie in die größeren Gefäße einmünden (Abb. 17, 18).

Im 4. Monat verdrängen die Kapillaren oft die Zellen der Langhansschen Schicht, soweit diese noch vorhanden sind, um sich unmittelbar dem Syncytium anzulegen (Abb. 19).

Im 5. und 6. Monat treten zum erstenmal Epithelplatten auf. Die Kapillaren liegen diesen dünnen, kernlosen Syncytiumabschnitten dicht an (Abb. 20; vgl. auch Abb. 2 und 3). Diese Stellen

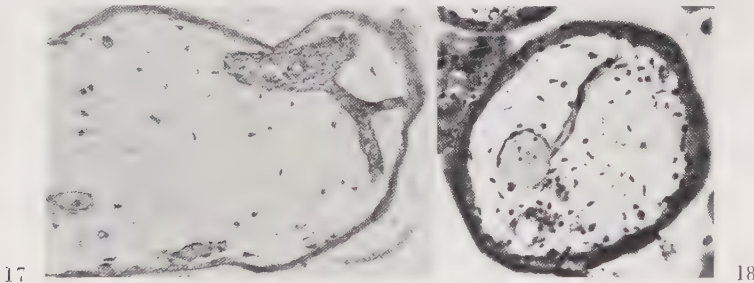
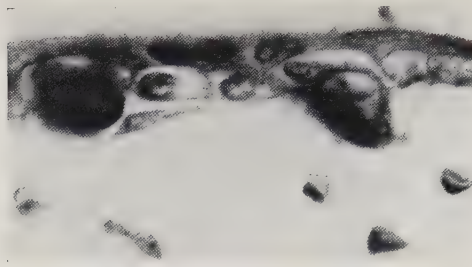


Abb. 17. Placenta von 73 Tagen Menstruationsalter. Hämalan-Benzopurpurin. Vergr. 135 $\times$. Die Kapillaren liegen vorwiegend subepithelial im Zottenstroma.

Sie verbinden sich mit den paraxial gelegenen Venen.

Abb. 18. Placenta von 73 Tagen Menstruationsalter. Hämalan-Benzopurpurin. Vergr. 135 $\times$. Querschnitt einer Zotte nahe ihrer Spitze. Eine subepitheliale Kapillare mündet in eine Vene ein. Darunter die Arterie, die sich erst weiter in der Peripherie in die Kapillaren aufsplittert.



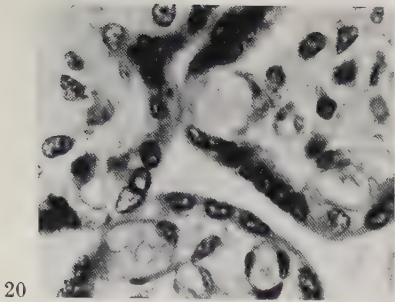
19

Abb. 19. Placenta von 108 Tagen Menstruationsalter. Azan. Vergr. 720 $\times$. Die Kapillaren verdrängen die Zellen der Langhansschen Schicht und liegen somit unmittelbar unter dem Syncytium, das an diesen Stellen noch nicht verdünnt ist und einen regelmäßigen Bürstensaum zeigt.

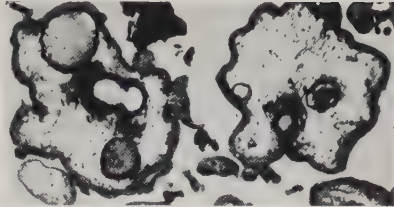
nehmen an Zahl bis zur Geburt zu und sind im Verlauf der Placentarreifung vorwiegend in den Zottenendverzweigungen lokalisiert. In den Zottenästen und kleineren Zottenstämmen sind solche Stellen selten; hier liegen die Kapillaren wohl unmittelbar unter dem Syncytium, ohne einen Einfluß auf dessen Dicke auszuüben oder dieses gar auszubuchten.

In den Zottenästen und Zottenstämmen konnten wir Arterien und Venen gut voneinander unterscheiden, am besten im 3., 4. und 5. Monat, bevor das Bild von den zahlreichen kleinen Zottenästchen der letzten Schwangerschaftsmonate beherrscht wird. Die Arterien weisen im Verhältnis zum Lumen eine dicke Wand auf, sind kleiner als die Venen, liegen meistens axial in der Zotte und sind von straffem Bindegewebe umhüllt. In jeder Zotte treffen wir eine Arterie an, seltenerweise zwei. Die Venen sind größer, zeigen eine dünne Wand im Verhältnis zum weiten Lumen und liegen meistens in der Peripherie der Zotte außerhalb der dichten die Arterie umgebenden Bindegewebsmassen in der Ein- oder Mehrzahl (Abb. 21, 22). Die Venen nehmen oft subepitheliale Kapillaren auf (Abb. 17, 18). Die Arterien zeigen keine Verbindungen mit den subepithelialen Kapillaren im Bereich der Zottenstämme oder Zottenäste. Nur in den Zottenendverzweigungen splintern sie sich in das Kapillarnetz auf.

Im zweiten Monat wird das Bindegewebe durch Einlagerung von kollagenen Fasern etwas dichter. Dieses dichtere Bindegewebe tritt zunächst in den größeren Zottenstämmen um die Arterien auf (Abb. 22), breitet sich aber immer mehr peripherwärts gegen das Epithel und in Richtung auf die Zottenäste aus. Man findet von



20

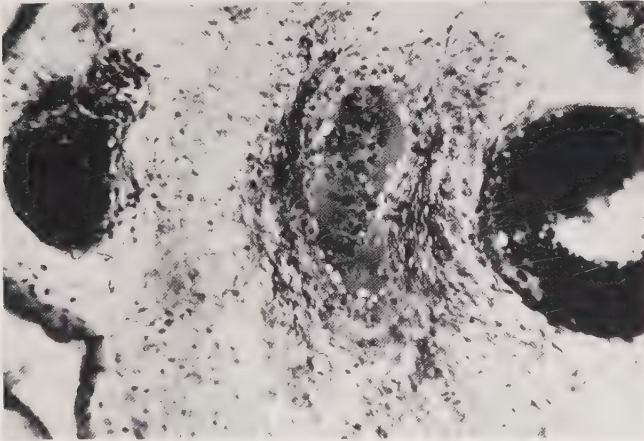


21

Abb. 20. Placenta von 160 Tagen Menstruationsalter. Hämalaun-Benzopurpurin. Vergr. 720 $\times$. Zahlreiche subepitheliale Kapillaren. An zwei Stellen ist das Syncytium über den anliegenden Kapillaren stark verdünnt und kernlos, es ist zu typischen Epithelplatten geworden.

Abb. 21. Placenta von 76 Tagen Menstruationsalter. Azan. Vergr. 40 $\times$. Zwei Zottenäste mit je einer von etwas strafferem Bindegewebe umgebenen, axial gelegenen Arterie und je zwei peripher gelegenen Venen.

diesem Zeitpunkt an zwei Arten von Bindegewebe – und zwar straffes und lockeres –, die hinsichtlich der Verteilung in den Zotten einer gewissen Gesetzmäßigkeit folgen: in den größeren Zottenstämmen ein straffes kollagenes Gewebe um die größeren Gefäße, das im Verlauf der Placentarreifung den Epithelmantel erreicht.



22

Abb. 22. Placenta von 65 Tagen Menstruationsalter. Azan. Vergr. 135 $\times$. Zottenstamm mit einer zentral gelegenen Arterie und zwei Venen. Um die Arterie ist ein straffes kollagenes Bindegewebe in Bildung begriffen, das sich weiter in die Umgebung auszudehnen beginnt.

Dieser letztere geht dann zugrunde und wird durch Fibrin ersetzt, wie weiter oben beschrieben worden ist. In den kleineren Stämmen und Ästen findet sich straffes und lockeres Bindegewebe nebeneinander, wobei das erstere mehr axial in der Zotte liegt und die größeren Gefäße umgibt, das letztere subepithelial gelegen ist und nur Kapillaren enthält. In den Zottenendverzweigungen begegnet man einem ganz lockeren Bindegewebe, solange die Kapillaren sich noch relativ weit von der Basalmembran des Zottenepithels befinden. Wenn dann der größte Teil der Kapillaren subepithelial liegt, kommt es axial zu einem geringen Dichterwerden des Bindegewebes.

IV. Diskussion

Unsere Befunde lassen sich folgendermaßen zusammenfassen: im Verlauf der Placentarentwicklung und -ausreifung findet eine Verlagerung der Kapillaren aus einer mehr axialen Lage unter das Epithel hin statt. Diese Verlagerung ist mit spezifischen Veränderungen des Syncytium gekoppelt. Dies ist in der zweiten Hälfte der Gravidität besonders deutlich, nachdem der Cytotrophoblast bis auf einige wenige Zellelemente verschwunden ist. Dann buchten einzelne Kapillaren das Syncytium, das sich gleichzeitig verdünnt, gegen den intervillösen Raum hin aus. Die Zellkerne des Syncytium werden an diesen Stellen verdrängt. Zugleich treten charakteristische Zellkernanhäufungen lateral von diesen Stellen im Syncytium auf. Diese Bildungen haben wir nach *Bremer* [1916] als Epithelplatten bezeichnet. Diese Platten bleiben vorwiegend auf die Zottenendverzweigungen lokalisiert. Sie sind zunächst in geringer Zahl vorhanden, nehmen aber bis zur Geburt an Zahl zu. Jede einzelne Zotte besitzt eine gewisse Zahl von Epithelplatten, ohne daß aber eine Gesetzmäßigkeit in der Häufigkeit ihres Vorkommens festzustellen wäre.

Die Epithelplatten unterscheiden sich rein morphologisch sowie durch ihren Gehalt an alkalischer Phosphatase von den übrigen Abschnitten des Syncytium. Das Syncytium ist im Bereich der Epithelplatten kernlos und sehr dünn. Zusammen mit dem Endothel der darunter gelegenen Kapillare weist die Epithelplatte eine Dicke von durchschnittlich 2μ auf. Der Bürstensaum, der in den übrigen Abschnitten des Syncytium vorhanden ist, fehlt den Epithelplatten. Die Reaktion auf alkalische Phosphatase fällt in ihrem Bereich nur sehr schwach positiv oder gar negativ aus im Gegensatz

zu den übrigen Syncytiumabschnitten, die sehr stark positiv reagieren.

Die Epithelplatten werden oft durch die Kapillaren gegen den intervillösen Raum vorgewölbt, was dem Zottenquerschnitt in der Geburtsplacenta häufig einen polyzyklischen Umriß verleiht. Dadurch wird die Kontaktfläche mit dem mütterlichen Blut erhöht.

Bremer [1916] erwähnt in seiner Arbeit nur die geringe Dicke der Epithelplatten, ohne aber auf weitere Einzelheiten, wie das Fehlen der Zellkerne und des Bürstensaums in diesem Syncytiumabschnitt einzugehen. *Wislocki und Bennett* [1943] beobachteten die Kernlosigkeit der Epithelplatten und gleichzeitig die Anhäufung von Zellkernen in den dickeren Randpartien des Syncytium um diese Platten. *Hörmann* [1953/54] weist erstmals auf die Vorwölbung der Epithelplatten samt der darunter gelegenen Kapillare in den intervillösen Raum hin. Keiner dieser Autoren erwähnt jedoch, daß der Bürstensaum im Bereich der Epithelplatten fehlt.

Dempsey und Wislocki [1947], *McKay, Hertig, Adams und Richardson* [1958] sowie *Thomsen* [1958] haben sich sehr eingehend mit dem Nachweis der alkalischen Phosphatase in der Placenta beschäftigt. Keiner von diesen Autoren berichtet aber über ein besonderes Verhalten dieses Enzyms in den Epithelplatten.

Bei der Betrachtung der dünnen Epithelplatten im gewöhnlichen Lichtmikroskop denkt man unwillkürlich an eine gewisse Analogie dieser Stellen mit den Verhältnissen in den Corpuscula renalia (vgl. *Bremer* [1916]) oder in den Lungenalveolen mit ihren kernlosen Cytoplasmabezirken. Die elektronenmikroskopischen Untersuchungen der Epithelplatten von *Wislocki* [1955] und diejenigen der kernlosen Abschnitte des Alveolarepithels von *Low* [1953] zeigen, daß die beiden Gebilde bis in alle Einzelheiten übereinstimmen. So findet man unter dem epithelialen Anteil jeweils die Basalmembran, dann einen Bindegewebsraum, der potentiell oder reell sein kann, und dann folgt die Kapillare mit ihrem Endothel, das von einem argyrophilen Gitterwerk umhüllt ist. Der einzige Unterschied ist die Dicke des epithelialen Anteils: bei der Epithelplatte beträgt sie nach *Wislocki* [1955] und unseren eigenen Befunden inklusive Kapillarwand 1,5–2 μ , bei den kernlosen Abschnitten des Alveolarepithels nach *Low* [1953] ebenfalls unter Einrechnung der Kapillarwand etwa 0,5 μ .

Von verschiedenen Seiten (vgl. *Bremer* [1916], *Hörmann* [1953/54], *Getzowa und Sadowski* [1950]) wird die Auffassung ver-

treten, daß die Epithelplatten wichtige Stellen des Stoffaustausches zwischen mütterlichem und kindlichem Blut darstellen. Die meisten Autoren (vgl. auch die Lehrbücher der Geburtshilfe) sind sich darüber einig, daß in der Placenta Gase, Wasser und niedermolekulare Stoffe durch reine Diffusion ausgetauscht werden, daß aber Fette, Eiweiße und auch Kohlehydrate nur durch eine aktive Teilnahme der Stoffwechselmembran aufgenommen werden können. Die verschiedenen Konzentrationen von Kohlehydraten und Aminosäuren im mütterlichen und kindlichen Blut sprechen unter anderem gegen eine reine Diffusion dieser Stoffe.

Der Bau der sehr dünnen kernlosen Epithelplatten scheint uns für den Stoffaustausch durch Diffusion wie geschaffen. Das Fehlen des Bürstensaums und die negative oder nur sehr schwach positive Reaktion auf alkalische Phosphatase sprechen für eine sehr geringe Aktivität als Stoffwechselmembran. Die Epithelplatten stellen daher in ihrer Gesamtheit Stellen an den Zottenoberflächen dar, die auf diffusionsbedingte Austauschvorgänge zwischen mütterlichem und kindlichem Blut spezialisiert sind.

Hörmann [1953/54] sowie *Getzowa und Sadowski* [1950] nehmen an, daß nicht nur die Diffusionsvorgänge in den Epithelplatten lokalisiert sind, sondern daß auch die übrigen Stoffwechselvorgänge sich «immer mehr auf diese Stellen beschränken» (*Hörmann* [1953/54]). Dabei sollen nach diesen Autoren die übrigen Syncytiumanteile funktionell inaktiv werden. Dem widerspricht aber schon die einfache Tatsache, daß das Syncytium bis zur Geburt im großen und ganzen bestehen bleibt. Da das Syncytium dort, wo es keine Aktivität mehr entfalten kann, zurückgebildet und durch Fibrin ersetzt wird, wie in den großen Zottenstämmen und an der Membrana chorii, wäre anzunehmen, daß es überall verschwinden oder mindestens grobe morphologische Veränderungen erleiden müßte, wenn seine Aktivität ausfallen würde. Dem ist aber nicht so. Im Gegenteil geht aus unseren Befunden hervor, daß das Syncytium auch außerhalb der Epithelplatten bis zur Geburt sehr aktiv ist. Der Bürstensaum, die sehr stark positive alkalische Phosphatase-Reaktion und die zahlreichen Mitochondrien (*Wislocki und Bennett* [1943]) sprechen eindeutig dafür, daß das Syncytium noch sehr aktiv tätig ist.

Das Vorkommen eines Bürstensaums an der Syncytiumoberfläche mit Ausnahme der Epithelplatten ist ein typisches morphologisches Merkmal der resorptiven Tätigkeit dieses Gewebes. Wir

weisen hier nur auf die typischerweise resorptiv tätigen Zellen hin, die alle einen Bürstensaum tragen, wie das Darmepithel, das Epithel der Hauptstücke im Nierentubulus sowie die Osteoklasten.

Die großen Mengen von alkalischer Phosphatase, die im Syncytium bis zur Geburt nachweisbar sind, weisen eindeutig darauf hin, daß dieses funktionell aktiv sein muß. Alkalische Phosphatase ist in größeren Mengen ebenfalls in den resorptiv tätigen Zellen enthalten, wie in den Nierenepithelien, in den Darmepithelien und in den Osteoklasten. Die Menge an alkalischer Phosphatase ist ein direktes Maß für die Stoffwechselaktivität all dieser Zellen.

Alle erwähnten morphologischen und histo-chemischen Eigenschaften des Syncytium lassen den Schluß zu, daß dieses im Gegensatz zu den Epithelplatten vorwiegend auf die Resorption von hochmolekularen Stoffen spezialisiert ist.

Die Intensität der alkalischen Phosphatase-Reaktion zeigt nach unseren Befunden im Verlauf der Gravidität eine ganz charakteristische Schwankung. Bei ganz jungen Chorionzotten ist das Enzym in großen Mengen vorhanden, was mit den Untersuchungen von *McKay, Hertig, Adams und Richardson* [1958] übereinstimmt. Dann nimmt die Menge allmählich ab, um im dritten Monat einen Tiefpunkt zu erreichen. Es folgt ein erneuter Anstieg, der bis zur Geburt anhält. Dieses Verhalten der alkalischen Phosphatase zeigt interessante Beziehungen zu den Untersuchungen von *Stieve* [1940] über das Wachstum der menschlichen Placenta. Dieser Autor konnte zeigen, daß im dritten Monat der Zeitpunkt des intensivsten Dickenwachstums der Placenta ist. Dabei kann sich die Placenta in wenigen Wochen auf das Drei- bis Vierfache verdicken. Während des vierten Monats ist das Dickenwachstum nur noch sehr gering und kommt im fünften Monat vollständig zum Stillstand. Das Dickenwachstum der Placenta beruht auf einem Längerwerden sowie auf einer weiteren Aufzweigung der Zotten. Daraus resultiert natürlich eine Vergrößerung der Resorptionsfläche. Diese rasche Zunahme der Resorptionsfläche im Verhältnis zum gleichzeitig relativ geringen Wachstum des Embryo hat zur Folge, daß im dritten Monat die auf eine Flächeneinheit Resorptionsfläche bezogene Stoffwechseltätigkeit abnimmt. Wir halten es für sehr wahrscheinlich, daß der Tiefpunkt im Gehalt an alkalischer Phosphatase im dritten Monat auf dieses beschleunigte Dickenwachstum zurückzuführen ist.

Die falsche Reaktion beim Nachweis der alkalischen Phosphatase ist auf die Verwendung von Ammoniumsulfid zurückzuführen.

Ammoniumsulfid reagiert mit dem im Gewebe vorhandenen ionisierbaren Eisen und fällt dieses als schwarzes Eisensulfid aus (Quincke'sche Reaktion). Das Eisensulfid kann in einem histologischen Präparat nicht von dem bei der alkalischen Phosphatase-Reaktion auftretenden Cobaltsulfid unterschieden werden. Daß es sich bei dieser falschen Reaktion um Eisensulfid handeln muß, geht aus den positiven Ergebnissen bei der Turnbullblau-Reaktion hervor, die für Eisen spezifisch ist. Unsere Befunde über die Lokalisation des Eisens stimmen mit denjenigen von *McKay, Hertig, Adams und Richardson* [1958] überein.

Nachdem die Menge an alkalischer Phosphatase im dritten Monat einen Tiefpunkt erreicht hat, erscheint dieses Enzym zuerst wieder in den Zottenstämmen und in den größeren Zottenästen, wobei die Zottenendverzweigungen zunächst nur wenig oder überhaupt keine alkalische Phosphatase enthalten. Je älter die Placenta wird, desto mehr nimmt dieses Enzym in den Zottenspitzen zu; zugleich verlieren aber die größeren Zottenstämme allmählich ihr Epithel und damit natürlich auch die darin enthaltene alkalische Phosphatase. So kommt es im Verlauf der Placentarreifung zu einer Verschiebung der Resorptionsstellen für hochmolekulare Stoffe von den «Zottenbasen» in Richtung auf die Zottenspitzen zu. Der Gasaustausch ist dagegen von Anfang an auf die Zottenspitzen lokalisiert, da dort am meisten subepitheliale Kapillaren gefunden werden.

Herrn PD Dr. K. S. Ludwig, auf dessen Anregung diese Arbeit entstanden ist, sprechen wir für seine Bemühungen unseren herzlichen Dank aus.

Zusammenfassung

Es wurden die Chorionzotten von 23 Placenten verschiedenen Alters bis zur Geburt untersucht und dabei dem Kapillarverlauf und dem Bau des Syncytium besondere Aufmerksamkeit geschenkt. Gleichzeitig wurde der Gehalt des Syncytium an alkalischer Phosphatase während der Placentarreifung untersucht.

In der zweiten Hälfte der Gravidität treten in den Zottenspitzen scharf umschriebene Syncytiumverdünnungen auf, die durch die darunter gelegenen Kapillaren in den intervillösen Raum vorgebuchtet werden. Diese Epithelplatten sind kernlos, besitzen keinen Bürstensaum und enthalten keine alkalische Phosphatase. Sie werden als spezialisierte Stellen für den durch Diffusion erfolgenden Stoffaustausch, vor allem den Gasaustausch betrachtet. Die übrigen Abschnitte des Syncytium, die einen Bürstensaum aufweisen und reich an alkalischer Phosphatase sind, stellen die eigentlichen aktiven Stoffwechselmembranen der Placenta dar.

Auf charakteristische Schwankungen im Gehalt an alkalischer Phosphatase während der Placentarreifung sowie auf Schwankungen der Menge dieses Enzyms in den verschiedenen Zottenabschnitten wird in der Diskussion näher eingegangen.

Summary

The chorionic villi of 23 placentas of varying ages up to birth were studied primarily for capillary and syncytial structure. Simultaneously the alkaline phosphatase content of the syncytium during the maturation of the placenta was investigated.

During the second half of pregnancy well defined thinning of the syncytium at the ends of the villi occurs. These thin parts are pressed out into the intervillous spaces by the underlying capillaries. These epithelial plates are without nuclei and cilia, and contain no alkaline phosphatase. They are considered to be specialized areas for the diffusion of metabolic materials, primarily for the exchange of gases. The other syncytial areas which contain cilia and which are rich in alkaline phosphatase represent the active metabolic membranes of the placenta.

The characteristic phosphatase content during placenta development as well as the fluctuations in amount of this enzyme in various regions of the villi are discussed in detail.

Résumé

Cette étude porte sur 23 placentas d'âge différent jusqu'à la naissance; elle considère surtout le trajet des vaisseaux capillaires et la structure du syncytium. La teneur de ce dernier en phosphatase alcaline est examinée parallèlement au cours de la maturation placentaire.

Au cours de la seconde moitié de la grossesse, le sommet des villosités placentaires présente en des points nettement délimités des amincissements du syncytium qui, sous l'influence des capillaires sous-jacents, font saillie dans les espaces intervilloux. Ces plaques épithéliales sont anucléées, elles ne présentent pas de bordure en brosse et ne renferment pas de phosphatase alcaline. Elles sont considérées comme des places spécialisées pour les échanges métaboliques par diffusion, plus spécialement pour les échanges gazeux. Les autres portions du syncytium, qui sont pourvues d'une bordure en brosse et qui renferment de la phosphatase alcaline, représentent les «membranes métaboliques» propres du placenta.

Les variations caractéristiques de la teneur en phosphatase alcaline au cours de la maturation du placenta et les variations quantitatives de ce ferment dans es diverses parties des villosités font l'objet d'une discussion particulière.

LITERATUR

- Bremer, J.L.: The interrelations of the mesonephros, kidney and placenta in different classes of animals. *Amer. J. Anat.* 19: 179-204 (1916).
- Dempsey, E.W. and Wislocki, G.B.: Further observations on the distribution of phosphatases in mammalian placentas. *Amer. J. Anat.* 80: 1-33 (1947).
- Getzowa, S. and Sadowsky, A.: On the structure of the human placenta with full-time and immature foetus, living or dead. *J. Obstet. Gynaec. brit. Emp.* 57: 388-396 (1950).
- Grosser, O.: Entwicklungsgeschichte des Menschen von der Keimzelle bis zur Ausbildung der äußeren Körperformen; vergleichende und menschliche Placentationslehre; in *Halban-Seitz' Biologie und Pathologie des Weibes*, vol. VI/1, pp. 1-162 (Urban und Schwarzenberg, Berlin 1925).

- Hitzig, H.*: Über die Entwicklung der Schweineplacenta. *Acta anat.* 7: 34–81 (1949).
- Hörmann, G.*: Ein Beitrag zur funktionellen Morphologie der menschlichen Placenta. *Arch. Gynäk.* 184: 109–122 (1953/54).
- Klinger, H. P. and Ludwig, K. S.*: A universal stain for the sex chromatin body. *Stain Technol.* 32: 235–243 (1957).
- Low, F.*: The pulmonary alveolar epithelium of laboratory mammals and man. *Anat. Rec.* 117: 241–251 (1953).
- Ludwig, E.*: Über einen operativ gewonnenen menschlichen Embryo mit einem Ursegment (Embryo Da 1). *Morph. Jb.* 59: 41–102 (1928).
- Mc Kay, D.G.; Hertig, A.T.; Adams, E.C. and Richardson, M.V.*: Histochemical observations on the human placenta. *Obstet. Gynec., N.Y.* 12: 1–35 (1958).
- Meier, A.*: Der Einfluß der akuten Inanition und des Alloxandibabetes auf die Phosphatasen verschiedener Organe. *Acta anat.* 11: 192–207 (1950/51).
- Patten, W.*: Human Embryology; 2nd Ed. (The Blakiston Co. Inc., New York 1953).
- Romeis, B.*: Mikroskopische Technik; 15. Aufl. (Leibniz, München 1948).
- Sieve, H.*: Über das Wachstum der menschlichen Placenta. *Anat. Anz.* 90: 225–545 (1940).
- Thomsen, K.*: Studien zur Histochemie der Placenta. *Geburtsh. Frauenheilk.* 4: 354–359 (1958).
- Töndury, G.*: Zum Feinbau des Chorionepithels der Schweineplacenta. *Rev. suisse Zool.* 51: 369–376 (1944).
- Wislocki, G.B. and Bennett, H.S.*: The histology and cytology of the human and monkey placenta with special reference to the trophoblast. *Amer. J. Anat.* 73: 335–449 (1943).
- Wislocki, G.B. and Dempsey, E.W.*: Electron microscopy of the human placenta. *Anat. Rec.* 123: 133–148 (1955).

Eingegangen 9. November 1959

Adresse des Autors: Dr. E. Amstutz, Anatomisches Institut, Pestalozzistraße 20, Basel (Schweiz)